

## 二国間交流事業 共同研究報告書

平成 23 年 4 月 11 日

独立行政法人日本学術振興会理事長 殿

共同研究代表者所属・部局 名古屋市立大学・大学院医学研究科

職・氏名 (ふりがな) たなか やすひと  
教授・田中靖人

1. 事業名 相手国 (南アフリカ) との共同研究 振興会対応機関 (NRF)

2. 研究課題名 アフリカ由来のB型肝炎ウイルス株の分子疫学及び機能解析

3. 全採用期間

平成 21 年 4 月 1 日 ~ 平成 23 年 3 月 31 日 ( 2 年        ヶ月)

4. 経費総額

(1) 本事業により執行した研究経費総額 4,990,000 円

初年度経費 2,495,000 円、 2年度経費 2,495,000 円、 3年度経費 0 円

(2) 本事業経費以外の国内における研究経費総額 0 円

5. 研究組織

(1) 日本側参加者（代表者は除く）

氏名 <small>(ふりがな)</small>	所属・職名	研究協力テーマ
(みぞかみ まさし) 溝上 雅史	国立国際医療研究センター 肝炎・免疫研究センター・センター長	実験データの解析
(すがうち ふみなか) 菅内 文中	名古屋市立大学・研究員	遺伝子解析実験の実施
(ふあと くるばのふ) Fuat Kurbanov	名古屋市立大学・研究協力者	遺伝子解析実験の実施

(2) 相手国側研究代表者

所属・職名・氏名

University of the Witwatersrand・Professor・Kramvis Anna

(3) 相手国参加者（代表者は除く）

氏名	所属・職名（国名）	研究協力テーマ
Euphodia Makondo	University of the Witwatersrand・Masters (南アフリカ)	分子進化学的手法や分子生物学的手法を教授し、研究成果の発表を行う。
Mark Andrew Robson Keyter	University of the Witwatersrand・Masters (南アフリカ)	分子進化学的手法や分子生物学的手法を教授し、研究成果の発表を行う。
Phuti Edward Makgotlho	University of the Witwatersrand・PhD (南アフリカ)	分子進化学的手法や分子生物学的手法を教授し、研究成果の発表を行う。
Nimisha Harshadrai Bhoola	University of the Witwatersrand・PhD Student (南アフリカ)	分子進化学的手法や分子生物学的手法を教授し、研究成果の発表を行う。

6. 研究実績概要（全期間を通じた研究の目的・研究計画の実施状況・成果等の概要を簡潔に記載してください。）

### 研究目的

世界における B 型肝炎ウイルス (HBV) 関連死亡は年間 130 万人に上り、およそ 30 万人はアフリカからで大きな社会問題となっている。これまでの共同研究により、南アフリカには HBV 遺伝子亜型 (subgenotype) A1 が最も多く、特に肝臓患者において頻度が高いことがわかった。一方、インドにおいても類似の HBV/A1 が報告されているが、肝臓への関与は低いとされている。こうした過去の研究成果を踏まえて、アフリカ由来の HBV 分離株の特徴及び肝病態進展 (肝臓) に寄与する要因を明らかにする。本研究の遂行によりアフリカにおける肝臓ハイリスク群の囲い込みがある程度可能となり、予後の改善や医療費の削減が期待できる。

### 実施状況・成果

#### 1) HBV 起源の推定

肝臓患者から系統解析においてヒトとサルの上に位置する新しい HBV genotype J を同定した。今年度、新たに分離されたアフリカ由来の株 (genotype A1, A3, D3, E) やデータベースから各地域の人由来の HBV 株及びチンパンジーやゴリラから分離された HBV 株と合わせて系統解析を行い、HBV の起源を推定中である。

#### 2) 肝臓に寄与する点変異の探索

南アフリカの肝臓患者を多数例で調べた結果、subgenotype A1 でプレコア領域の 1862 番目の変異が肝臓に関連していることがわかった。この肝臓特異的な新規点変異を有するアフリカ由来の A1 クローンを作成し、分子生物学的な解析を開始した。

#### 3) 肝臓由来の A1 クローンの機能解析

a) アポトーシスの検討: アフリカ由来の A1 野生株、A1\_1862 変異株 (肝臓患者由来)、D3, コントロールとして、欧米由来の A2, アジア由来の Ba, C と比較検討を行ったが、有意な差は見られなかった。

b) ヒト肝細胞置換キメラマウスでの感染実験: 上記の中で、代表的な A1 野生株、A1\_1862 変異株、D3、欧米由来の A2 をキメラマウスに接種し、ウイルス複製、蛋白発現に与える影響を検討する。さらに、南アフリカの肝臓患者由来の A1\_1862 変異株の細胞傷害性を検討したいと考え、ヒト肝細胞置換キメラマウスを使用した感染実験を開始した。これら成果は 2011 年 9 月に南アフリカで開催予定のワークショップで発表する。